

# 食品機能性研究における線虫の有用性

## ～万能型機能研究ツール～

山梨学院大学 健康栄養学部管理栄養学科 名取貴光

### 1. 線虫とは？

線虫は、長さ約 1mm の細長い多細胞生物で約 1000 個の体細胞からなる (図 1)。雌雄同体で 1 匹あたり 300 個の精子と卵子を作りうる (卵子は栄養状態依存であるがほぼ無限)。ライフサイクルが短く 30 日ほどでその一生を終える。20 年ほど前までは日本で線虫を材料に研究しているといえば、植物や家畜などに寄生する寄生性線虫を研究する者がほとんどであった。しかし、最近では細菌捕食性の線虫 *Caenorhabditis elegans*、(以下 C.エレガンス) を材料に発生系や神経系、寿命に関する研究を行う研究者が増えつつある。その背景には、研究者コミュニティ (虫の集い) や統合データベース、提供保存機関の存在があるのだが、なんといっても、扱いやすさと安価なランニングコストがその要因として挙げられる。そしてもう一つ、線虫を用いて胚発生とプログラム細胞死の意義を明らかにしたブレナー・ホロビッツ・サルストンらのノーベル生理学・医学賞 (2002 年) の受賞が挙げられる。C.エレガンスは、個体でありながら一つ一つの細胞視認性が良く、継時的に胚発生過程を観察できる、また、ヒトとの相同性も高いので幅広い分野で研究材料として利用することができる。

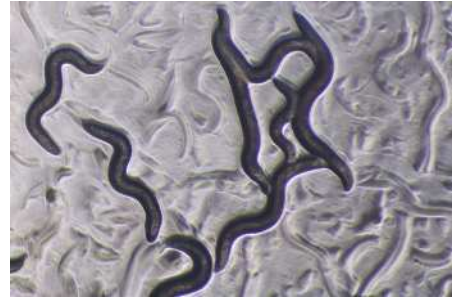


図 1 C.エレガンス

### 2. 長寿遺伝子サーチチェーンと C.エレガンス

老化は、時間の経過と共に生体内に蓄積する損傷が原因であると考えられてきたが、長寿表現型や短命表現型を示す各種生物の変異体が同定され、単なる「不可逆的な生理機能の低下」ではないことが明らかとなってきた。現在、C.エレガンスをはじめ、酵母やショウジョウバエ、マウスを用いて老化を制御する遺伝子群や制御経路の研究が進められている。先に述べたように、C.エレガンスはライフサイクルが短く、哺乳類ホモログが数多く存在しているため、近年は老化関連の研究に欠かせない材料となっている。

このような中、酵母や線虫、ショウジョウバエから寿命延長に関連する分子として Sir2 (ヒストン脱アセチル化酵素の一種) が同定された。Sir2 を欠損させると寿命が短縮し、過剰発現させると寿命が延長される。この Sir2 の哺乳類ホモログがサーチチェーン (Sirt1~7) である。老化予防で最近話題の赤ワインレスベラトロールは、このサーチチェーン遺伝子を活性化して寿命延長効果を発揮することが報告されている (Baur et al, Nature, 2006)。興味深い点は、レスベラトロールが自身の抗

酸化作用によるだけでなく、各種分子の脱アセチル化を介して転写を調節し寿命延長効果を発揮していることである。DNA 修復やミトコンドリア機能の向上、抗炎症機能の増強、肥満や心疾患予防、脳機能改善など、様々な生理現象に関わる遺伝子の発現がレスベラトロールにより制御されていることが明らかとなってきている (Kim *et al*, EMBO journal, 2007)。

### 3. 老化型神経変性疾患と C.エレガンス

サーチュインの発現や活性化は神経分化や神経可塑性を促進し、記憶学習能力を改善するとともに、アルツハイマー病の原因として知られるアミロイドの沈着を抑制することが知られている (Gao *et al*/Nature, 2010, Qin *et al*, J Bio Chem, 2006, Witte *et al*. J,Neurosc, 2014)。従って、サーチュインの発現や活性化を制御する分子、あるいは調節方法を見つけて出すことができれば認知機能の低下や防止、またその改善も可能となる。少子高齢化を迎える現代社会では、いかに健康寿命を延ばし、自立的社会生活を長く送るかが課題となる。老化や神経変性疾患と関係の深い長寿遺伝子 (サーチュイン) の研究はとても重要である。

最近、神経変性疾患の研究においても、C.エレガンスが有用な研究ツールとして注目を集めている。雌雄同体であるため突然変異個体を系統として維持しやすいこと、全ての細胞の系譜が明らかになっており、神経細胞一つ一つを識別することが可能であること、また、神経変性疾患に関連するヒト遺伝子を導入したトランスジェニック線虫が数多く作出されていることなどが利点として挙げられる。認知症の原因分子として知られるアミロイドタンパクを蓄積するアルツハイマー病 (AD) モデル、運動神経の変性を引き起こし不動となる筋萎縮性側索硬化症 (ALS) モデル、この他にもパーキンソン病やハンチントン病など多くの神経変性疾患モデルが存在する。我々も現在これらの疾患モデルを利用して食品成分の中から神経変性疾患予防に効果のある機能性成分を見出すべく研究を進めている。

### 4. C.エレガンスを用いた機能性成分の探索

植物由来の成分に生体機能を調節する作用のあることが数多く報告されている。その主なものとしてポリフェノールやカロテノイド類などが挙げられる。これまでに、野菜や果物由来のこれら成分に抗がん作用や抗炎症作用、神経保護効果のあることが数多く報告されているが、個体での効果の有無や作用機序の詳細が不明の場合も少なからず存在している。勿論、マウスやラットを用いて研究を進めればよいのだが、時間やコスト、ハードの問題も存在する。そこで、我々も効率的かつ魅力的な C.エレガンスを研究材料として用いることにした。現在、我々は幾つかの新しい視点 (化学修飾による転写調節) を加えた上で C.エレガンスを用いて抗老化や神経保護効果を有する天然成分を探索する研究を進めている。未だ成果は少ないが、山梨県産の果実に寿命を延長する作用物質が含まれていることを示唆するデータが得られつつある。山梨県内で生産されている農産物の特徴をアピールできるよう更なる成果を目指し研究を進めていきたいと思う。